



# AUSLEGESCHRIFT

1 238 896

Nummer: 1 238 896

Aktenzeichen: F 42639 IV b/12 o

Anmeldetag: 17. April 1964

Auslegetag: 20. April 1967

## 1

Guanylhyazone von aliphatischen Dicarboxylverbindungen, deren Carboxylgruppen einen Abstand bis zu 4 Methylgruppen haben, sind bekannt (J. Thiele und R. Dralle, Annalen der Chemie, 302 [1898], S. 275, und britische Patentschrift 819 587).

Es ist ferner bekannt, daß Guanylhyazone von aliphatischen, aromatischen oder aromatisch-heterocyclischen Aldehyden bzw. Ketonen eine bakterio- statische bzw. bakterizide Wirkung besitzen (vgl. deutsche Patentschriften 958 832, 943 408 und 963 513).

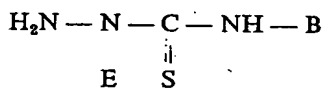
Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Guanylhyazone aliphatischer Carbonylverbindungen bzw. deren Salzen mit nichttoxischen Säuren, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man aliphatische Verbindungen, die mehr als eine Keto- oder Aldehyd-carboxylgruppe enthalten, wobei zwei Carbonylgruppen durch eine Brücke mit mehr als 4 Kohlenstoffatomen voneinander getrennt sein müssen, in jeweils an sich bekannter Weise entweder

a) mit Aminoguanidinen der allgemeinen Formel

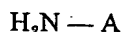


oder deren Salzen umgesetzt oder

b) mit Thiosemicarbaziden der allgemeinen Formel

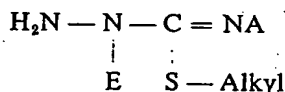


kondensiert und die Kondensationsprodukte entweder direkt oder nach ihrer Überführung in S-Alkylisothiosemicarbazone mit Aminen der allgemeinen Formel



umsetzt oder

c) mit S-Alkylisothiosemicarbaziden der allgemeinen Formel



kondensiert und die erhaltenen Produkte mit

Verfahren zur Herstellung von Guanylhyazone aliphatischer Carbonylverbindungen

Anmelder:

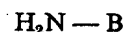
Farbenfabriken Bayer Aktiengesellschaft, Leverkusen

Als Erfinder benannt:

Dr. Siegmund Schütz,  
Dr. Karlheinz Meyer, Wuppertal-Elberfeld;  
Dr. Kurt Stoepel, Wuppertal-Vohwinkel;  
Dr. Hans-Günther Kroneberg,  
Wuppertal-Elberfeld

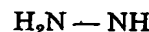
## 2

Aminen der allgemeinen Formel



umsetzt oder

d) mit Hydrazinen der allgemeinen Formel



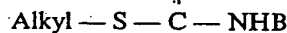
E

kondensiert und die erhaltenen Hydrazone mit Cyanamiden der allgemeinen Formel



oder S-Alkylisothioharnstoffen der allgemeinen Formel

NA

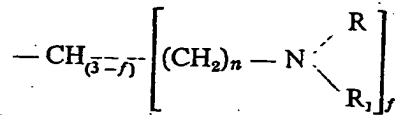


umsetzt

und die erhaltenen Guanylhyazone als solche oder in Form ihrer Salze mit nichttoxischen Säuren isoliert.

In den vorstehend angegebenen Formeln stehen A und E für Wasserstoff oder einen verzweigten oder unverzweigten aliphatischen oder einen alicyclischen Rest mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, die eine oder mehrere Hydroxylgruppen tragen können. B bedeutet Wasserstoff, einen unsubstituierten oder mit

einer oder mehreren Hydroxylgruppen substituierten alicyclischen oder verzweigten oder unverzweigten aliphatischen Rest mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, wobei dieser Rest auch, gegebenenfalls über ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom mit A verbunden sein kann, eine Nitro- oder eine Aminogruppe oder einen basischen Rest D. D steht für einen Rest der allgemeinen Formel



in der  $n = 0$  bis 8 und  $f = 1$  oder 2 sein kann und R und  $\text{R}^1$  jeweils für Wasserstoff, für gleiche oder verschiedene unsubstituierte oder mit einer oder mehreren OH-Gruppen substituierte alicyclische oder verzweigte oder unverzweigte aliphatische Reste mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls auch über ein Stickstoff-, Schwefel- oder Sauerstoffatom miteinander verbunden sein können, stehen.

Bei der Brücke mit mehr als 4 Kohlenstoffatomen kann es sich um eine aliphatische, verzweigte oder unverzweigte gesättigte oder ungesättigte Kette handeln, die durch Stickstoff-, Sauerstoff- und/oder Schwefelatom sowie alicyclische oder heterocyclische Ring unterbrochen sowie durch OH, O-Acyl-, Carboxy, Carbonamid, CN,  $\text{NRR}^1$ , O-Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Alkyl- und Heterocyclen substituiert sein kann.

Geeignete Ausgangsmaterialien für das erfindungsgemäße Verfahren sind z. B.: Pimelindialdehyd, Korksäuredialdehyd, Nonandion-(2,8), 3-Methyloctanon-(7)-al-(1), Decandion-(2,9), Sebacindialdehyd, 3-Methylnonandion-(2,8), 1,10-Dichlor-decandion-(2,9), 4-Isopropylheptandial, Undecandion-(2,10), 1,11-Dichlor-undecandion-(2,10), Undecandion-(3,9), 3,7-Dimethyl-nonandion-(2,8), Didecandion-(3,10), Dodecandial, Didecandion-(2,11), 1,12-Dichlor-dodecandion-(2,11), 1,12-Dibrom-dodecandion-(2,11), 3,7-Diäthyl-nonandion-(2,8), Tridecandion-(2,12), Tridecandion-(2,10), Tetradecandion-(2,13), 1,14-Dichlor-tetradecandion-(2,13), Tetradecandion-(3,12), Pentadecandion-(2,11), Hexadecandial, Hexadecandion-(2,15), Octadecanon-(17)-al-(1), Octadecandial, 6,11-Dimethyl-hexadecandion-(2,15), Eicosandion-(3,18), 3,7,12,16-Tetramethyl-octadecandial-(1,18), Tricosandion-(8,16), Pentacosandion-(9,17), Octacosandion-(10,19), Hentriacontandion-(10,16), Octadien-(2,6)-dial, 2,7-Dimethyl-octen-(5)-in-(3)-dial, 2,6,11,15-Tetramethyl-octadecaocetaen-(2,4,6,8,10,12,14,16)-dial, Bixindialdehyd.

Die erfindungsgemäß herstellbaren Guanylylhydrazone wirken ähnlich wie Herzglycoside, d. h., sie steigern die Kontraktionskraft der Herzmuskulatur. Gleichartig wirkende synthetisch herstellbare Verbindungen sind bisher nicht bekannt.

Die Verfahrensprodukte sind anwendbar als solche oder in Form ihrer Salze mit nichttoxischen organischen oder anorganischen Säuren, Geeignete Säuren sind z. B. Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Salicylsäure, Naphthalin-1,5-disulfonsäure, Phosphorsäure, Salzsäure.

Die Erzeugnisse des erfindungsgemäßen Verfahrens haben eine positiv inotrope Herzmuskelwirkung, die in folgenden pharmakologischen Versuchsanordnungen nachgewiesen wird:

1. Isoliertes spontan schlagendes Herzvorhofspräparat des Meerschweinchens (Methode s. P. Holtz und E. Westermann, Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. u. Pharmak., 225, S. 421 [1955], sowie G. Kronesberg und K. Stoepe, Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. u. Pharmak., 249, S. 394 [1964]);

2. Messung der intracardialen Druckanstiegssteilheit (Methode s. J. Hamacher, Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. u. Pharmak., 244, S. 429 [1963]);

3. Hemmung der Transport-ATPase des Meerschweinchenherzens (K. Repke und H. J. Portius, Experientia, 19, S. 452 [1963]);

Gewinnung der Transport-ATPase nach T. Kono und S. P. Colloswick, Arch. Biochem. Biophys., 93, S. 520 bis 533 [1961];

Bestimmung der Enzymaktivität nach J. V. Auditory, Proc. Soc. exp. Biol. Med., 110, S. 595 bis 597 [1962].

#### Untersuchungsergebnisse

##### Undecan-2,10-bisguanylylhydrazon-dihydrochlorid

###### Toxizität, Maus:

25,0 bis 30,0 mg/kg i. v.

###### Herzvorhof, Meerschweinchen:

Positiv inotrope Wirkung ab Konzentrationen von  $10^{-6}$  g/ml.

##### Tetradecan-2,13-bisguanylylhydrazon-dihydrochlorid

###### Toxizität, Maus:

10,0 bis 12,5 mg/kg i. v.

###### Herzvorhof, Meerschweinchen:

Positiv inotrope Wirkung ab Konzentrationen von  $10^{-6}$  g/ml. Herzmuskelkontraktur ab Konzentrationen von  $10^{-5}$  g/ml. Die positiv inotrope Wirkung ist durch Reserpin-Vorbehandlung nicht aufhebbar.

###### Intracardiale Druckanstiegssteilheit, Meerschweinchen:

Vergrößerung der Druckanstiegssteilheit um 95% nach 0,056 mg/kg i. m.

###### Transport-ATPase, Meerschweinchen:

$10^{-5}$  molar = 34% Hemmung.

##### Pentadecan-2,14-bisguanylylhydrazon-dihydrochlorid

###### Toxizität, Maus:

12,5 bis 16,0 mg/kg i. v.

###### Intracardiale Druckanstiegssteilheit, Meerschweinchen:

Vergrößerung der Druckanstiegssteilheit um 57% nach 0,058 mg/kg i. m.

###### Transport-ATPase, Meerschweinchen:

$10^{-5}$  molar = 39% Hemmung.

##### Hexadecan-2,15-bisguanylylhydrazon-dihydrochlorid

###### Toxizität, Maus:

55,0 bis 58,0 mg/kg i. v.

Intracardiale Druckerhöhungsteilheit, Meerschweinchen:  
Vergrößerung der Druckerhöhungsteilheit um 23 %  
nach 0,06 mg/kg i. m.

Transport-ATPase, Meerschweinchen:  
10<sup>-6</sup> molar = 46 % Hemmung.

Dodecan-2,11-bisguanylhydrazon-dihydrochlorid

Toxizität, Maus:  
16,0 bis 20,0 mg/kg i. v.

Intracardiale Druckerhöhungsteilheit, Meerschweinchen:  
Vergrößerung der Druckerhöhungsteilheit um 30 %  
nach 0,05 mg/kg i. m.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung.

#### Beispiel 1

1,6 g Aminoguanidinhydrogencarbonat werden in methanolischer Salzsäure bis zum pH-Wert = 2 gelöst und mit einer Lösung von 1 g Undecandion-(2,10) in 10 ml Äthanol versetzt. Man läßt 2 Tage bei Raumtemperatur unter Stickstoff stehen, rührt in Äther ein, dekantiert, verreibt den zähen Rückstand mit wenig Alkohol, saugt die entstehenden Kristalle ab und wäscht mit Äther nach.

Man erhält so 0,7 g Dihydrochlorid des Undecan-2,10-bisguanylhydrazons, F. 168 bis 170°C (Zersetzung).

#### Beispiel 2

2,26 g Tetradecandion-(2,13) werden in Methanol gelöst und mit einer Lösung von 3-Aminoguanidinhydrogencarbonat in methanolischer Salzsäure 48 Stunden (pH = 2) bei Raumtemperatur gerührt. Der ausfallende Niederschlag wird abgesaugt, mit Aceton digeriert und aus Methanol-Äther umgefällt. Man erhält 1 g Tetradecan-2,13-bisguanylhydrazon-dihydrochlorid, F. 202 bis 203°C.

Die Ausgangsverbindung wird in hier nicht beanspruchter Weise folgendermaßen hergestellt: 13,5 g 1,8-Dibromoctan werden mit einer Lösung von Natriumacetessigester (aus 2,3 g Na und 13 g Acetessigester) in Äthanol über Nacht unter Rückfluß gekocht. Anschließend gibt man 200 ml 5%iger wäßriger Kalilauge hinzu, erhitzt 1 Stunde zum Sieden und saugt nach dem Erkalten das auskristallisierende Tetradecan-2,13-dion ab, das sich aus Petroläther umkristallisieren läßt; 5,2 g; F. 78 bis 79°C.

In entsprechender Arbeitsweise erhält man:

Pentadecan-2,14-bisguanylhydrazon-dihydrochlorid, F. 164 bis 165°C;

Hexadecan-2,15-bisguanylhydrazon-dihydrochlorid, F. 197 bis 198°C;

Dodecan-2,11-bisguanylhydrazon-dihydrochlorid, F. 203 bis 205°C;

Tetradecan-2,13-bis-(1-nitro-guanylhydrazon), F. 216°C;

Tetradecan-2,13-bis-[1-(β-diäthylaminoäthyl)-guanylhydrazon]-naphthalin-1,5-disulfonat, F. 150°C.

#### Beispiel 3

1,65 g Aminoguanidinhydrogencarbonat werden in methanolischer Salzsäure bis zum pH-Wert = 2 ge-

löst und mit einer Lösung von 1 g 2,7-Dimethyloctatrien-(2,4,6)-diol-(1,8) in 15 ml Methanol versetzt. Man läßt 2 Tage bei Raumtemperatur stehen, rührt in Äther ein, dekantiert und kocht den zähen Rückstand mit wenig Äthanol auf. Nach dem Abkühlen werden die Kristalle abgesaugt und mit Äther gewaschen.

Man erhält 1,2 g Dihydrochlorid des 2,7-Dimethyl-2,4,6-octatrien-1,8-bisguanylhydrazons, F. 218 bis 222°C.

#### Beispiel 4

9,2 g N-Methyl-bis-[(2-methyl-3-oxo)-butyl]-amin werden in 50 ml heißem absolutem Äthanol gelöst und mit einer Lösung von 10,2 g Aminoguanidinhydrochlorid in 11 ml Wasser versetzt. Man gibt 9 ml konzentrierte Salpetersäure zu und erhitzt 1 Stunde auf 80°C. Die erhaltene Lösung wird im Vakuum zur Trockene eingedampft und der Rückstand aus wenig Methanol umkristallisiert.

Man erhält 9,2 g Bisguanylhydrazon-trinitrat des N-Methyl-bis-[(2-methyl-3-oxo)-butyl]-amins, F. 241°C.

#### Beispiel 5

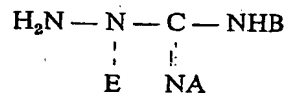
20,6 g α,α'-Diisobutyraldehyd-disulfid, hergestellt aus Isobutyraldehyd und S<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> in Tetrachlorkohlenstoff, werden in 80 ml absolutem Alkohol gelöst und mit 22 g Aminoguanidinhydrochlorid in 22 ml Wasser versetzt. Man gibt 15 ml konzentrierte Salpetersäure zu und erwärmt 2 Stunden auf 80°C. Nach dem Abkühlen kristallisiert die gewünschte Substanz aus.

Man erhält 33 g Bisguanylhydrazon-dinitrat des α,α'-Diisobutyraldehyd-disulfids, F. 180°C.

#### Patentanspruch:

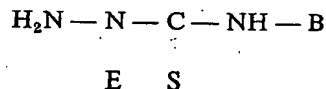
Verfahren zur Herstellung von Guanylhydrazonen aliphatischer Carbonylverbindungen bzw. deren Salzen mit nichttoxischen Säuren, dadurch gekennzeichnet, daß man aliphatische Verbindungen, die mehr als eine Keto- oder Aldehyd-carbonylgruppe enthalten, wobei zwei Carbonylgruppen durch eine Brücke mit mehr als 4 Kohlenstoffatomen voneinander getrennt sein müssen, in jeweils an sich bekannter Weise entweder

a) mit Aminoguanidinen der allgemeinen Formel



oder deren Salzen umgesetzt oder

b) mit Thiosemicarbaziden der allgemeinen Formel

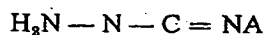


kondensiert und die Kondensationsprodukte entweder direkt oder nach ihrer Überführung in S-Alkylisothiosemicarbazone mit Aminen der allgemeinen Formel



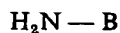
umgesetzt oder

- c) mit S-Alkylisothiosemicarbaziden der allgemeinen Formel



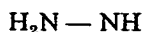
E S-Alkyl

kondensiert und die erhaltenen Produkte mit Aminen der allgemeinen Formel



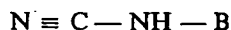
umsetzt oder

- d) mit Hydrazinen der allgemeinen Formel



E

kondensiert und die erhaltenen Hydrazone mit Cyanamiden der allgemeinen Formel



oder S-Alkylisothioharnstoffen der allgemeinen Formel

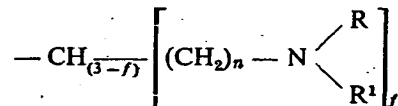
NA



umsetzt

und die erhaltenen Guanylhyazone als solche

oder in Form ihrer Salze mit nichttoxischen Säuren isoliert, wobei in den vorstehend angegebenen Formeln A und E für Wasserstoff oder einen verzweigten oder unverzweigten aliphatischen oder einen alicyclischen Rest mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, die eine oder mehrere Hydroxylgruppen tragen können, stehen und B Wasserstoff, einen unsubstituierten oder mit einer oder mehreren Hydroxylgruppen substituierten alicyclischen oder verzweigten oder unverzweigten aliphatischen Rest mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, wobei dieser Rest auch, gegebenenfalls über ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom, mit A verbunden sein kann, eine Nitro- oder eine Aminogruppe oder einen basischen Rest D bedeutet, wobei D für einen Rest der allgemeinen Formel



steht, in der  $n = 0$  bis 8 und  $f = 1$  oder 2 sein kann und R und  $\text{R}^1$  jeweils für Wasserstoff, für gleiche oder verschiedene unsubstituierte oder mit einer oder mehreren OH-Gruppen substituierten alicyclische oder verzweigte oder unverzweigte aliphatische Reste mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls auch über ein Stickstoff-, Schwefel- oder Sauerstoffatom miteinander verbunden sein können, stehen.